



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 25 164 A 1**

⑥1 Int. Cl.⁶:
A 61 B 17/225
A 61 B 8/08

⑳ Aktenzeichen: 196 25 164.8
㉔ Anmeldetag: 24. 8. 96
㉕ Offenlegungstag: 2. 1. 98

DE 196 25 164 A 1

㉗ Anmelder:
Richard Wolf GmbH, 75438 Knittlingen, DE

㉘ Vertreter:
H. Wilcken und Kollegen, 23552 Lübeck

㉚ Erfinder:
Krauß, Werner, Dipl.-Ing., 75438 Knittlingen, DE;
Bauer, Edgar, Dipl.-Ing., 76703 Kraichtal, DE;
Schramm, Wolfgang, Prof. Dr., 81675 München, DE;
Spannagl, Michael, Dr., 86316 Friedberg, DE

㉞ Entgegenhaltungen:
DE 44 14 239 A1
DE 42 27 800 A1
DE 39 21 808 A1
DE 38 12 837 A1
DE 37 09 404 A1
DE 37 08 325 A1
DE 35 44 344 A1
US 55 24 620

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉞ Vorrichtung zum Auflösen von Thromben

㉟ Es ist eine Vorrichtung zum Auflösen von Thromben durch intravenöse oder oral verabreichte Antikoagulantien, Plättchenhemmstoffe und Lysepräparate und durch extrakorporal von einer Schallquelle erzeugte und auf den Behandlungsort fokussierte Druckimpulse beschrieben. Die Schallquelle ist dabei eine Stoßwellenquelle, die derart ausgelegt ist, daß am Behandlungsort die Schallenergiedichten in der Größenordnung von 0,03 bis 0,9 mJ/mm² und die Spitzen drücke der Stoßwelle in der Größenordnung von 20 bis 100 MPa liegen.

DE 196 25 164 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 97 702 061/347

7/23

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung zum Auflösen von Thromben durch enteral oder parenteral verabreichte Antikoagulation- und Lysepräparate und durch extrakorporal von einer Schallquelle erzeugte und auf den Behandlungsort fokussierte Druckimpulse, insbesondere Stoßwellenimpulse.

Thromben bilden sich in den Venen von Patienten spontan bei chronischen Erkrankungen oder nach Unfällen oder Operationen. Es ist bekannt, zum Auflösen von Thromben Lyse-Präparate intravenös oder oral kombiniert mit Antikoagulantien zu verabreichen. Es ist aber nicht immer gewährleistet, daß die Thromben vollständig mit derartigen Lyse-Präparaten und Antikoagulantien aufgelöst werden können, insbesondere wenn es sich um Thromben handelt, die sich in einer ziemlich zähen Form z. B. in einer Länge von 20 bis 30 cm durch die Vene ziehen. Durch extrakorporale Therapieverfahren können Blutgerinnsel mit Ultraschall aufgelöst werden, um operative Maßnahmen zu verringern und um Infektionsgefahren zu reduzieren.

Eine gattungsgemäße Vorrichtung ist aus der DE-A-42 27 800 bekannt. Die dort beschriebene Schallquelle ist eine Ultraschallquelle, die zwar in Verbindung mit einem Antikoagulation- und Lyse-Präparat den Vorteil erbringt, daß Thromben aufgelöst werden können, durch die aber das die Thromben umgebende Gewebe erwärmt und sogar geschädigt wird, da es zu Kavitationen kommen kann, die das Gewebe schädigen. Bei dieser Vorrichtung sollen außerdem die therapeutischen Ultraschallwellen mit einer Frequenz von 50 kHz bis 1 MHz, beispielsweise mit 450 kHz, abgestrahlt werden. Es hat sich aber gezeigt, daß insbesondere Schallwellen in derartigen Frequenzbereiche zur Schädigung bzw. Erwärmung des die Thromben umgebenden Gewebes führen können.

Es ist auch möglich, als Schallquelle einen Stoßwellengenerator zu verwenden. So ist aus den DE-A-37 09 404, DE-A-38 12 837 und DE-A-39 21 808 die Verwendung eines extrakorporalen Stoßwellengenerators zur Bekämpfung von Tumoren bzw. von Arteriosklerose bekannt.

Stoßwellen sind hochintensive transiente Druckimpulse, die sich insbesondere durch eine außerordentlich kurze Anstiegszeit auf hohe Druckwerte auszeichnen, wobei die Anstiegszeit $t_r < 600$ ns ist. Stoßwellen haben auch im Gegensatz zu den Ultraschallwellen keinen im wesentlichen sinusförmigen Verlauf. Die Stoßwelle bewirkt deshalb keinerlei thermische Nebeneffekte, so daß es zu keiner ungewollten thermisch induzierten Koagulation kommt, wie z. B. beim Dauerultraschall oder Burst-Ultraschall.

Durch die Verwendung von Stoßwellen zur extrakorporalen Therapie der Thromben kann zwar die Erwärmung und die Schädigung des die Thromben umgebenden Gewebematerials vermieden werden, es ist aber mit der ausschließlichen Therapie mit derartigen Stoßwellen nicht immer möglich, die Thromben vollständig aufzulösen. Die Verwendung einer Stoßwellenquelle bei gleichzeitiger Zugabe von der Therapie fördernden Medikamenten ist aus der DE-A-35 44 344 bekannt. Dort sollen allerdings zur Bekämpfung von Tumoren die den Tumor speisenden Blutgefäße mittels Stoßwellen und unter Beigabe von Medikamenten, welche die Koagulation des Blutes während der Stoßwellenbehandlung fördern, thromboisiert werden, d. h., Thromben sollen durch die Behandlung erst gebildet werden.

Schließlich ist in der DE-A-37 08 325 eine Verbesserung der Chemolyse von Konkrementen, insbesondere von Gallensteinen, in Körpern von Lebewesen beschrieben, bei der die Therapie durch Einführung von Lysemitteln über einen Katheter in den Körper des Patienten eingeleitet und der Körper extrakorporal einer Ultraschall- oder Stoßwellenquelle ausgesetzt wird. Von der Verwendung einer Stoßwellenquelle führt dieses Dokument jedoch weg, da es als nachteilig empfunden wird, daß bei der Verwendung einer Stoßwellenquelle keine Temperaturerhöhung durch innere Reibung erzeugt werden kann.

Bei den bekannten Verfahren sowohl der alleinigen Behandlung mit Lysemitteln als auch den beschriebenen Kombinationsverfahren sind große Dosen von Lysemitteln erforderlich, und damit ist die Gefahr von hierdurch bedingten Nebenwirkungen relativ hoch.

Es ist Aufgabe der Erfindung, eine gattungsgemäße Vorrichtung zu schaffen, durch die Thromben vollständig aufgelöst werden können, die eine Erwärmung und Schädigung des die Thromben umgebenden Gewebes vermeidet und die eine Reduktion der Antikoagulantien und der Lysemitteldosis und damit eine Minimierung des Risikos von Nebenwirkungen ermöglicht.

Diese Aufgabe wird mit einer Vorrichtung gelöst, welche die Merkmale des Patentanspruchs 1 aufweist.

Die Verwendung einer derartigen Druckimpulsquelle ermöglicht die Energieeinkopplung der notwendigen akustischen Energie in den Körper, ohne daß es zu einer schädlichen Überhitzung der zu behandelnden Gefäßareale kommt. Vorzugsweise liegt die Pulsfrequenz der Stoßwellen zwischen 1 und 4 Hz, insbesondere bei 1,5 Hz.

Als vorteilhaft hat es sich auch erwiesen, den Aperturwinkel der Stoßwellenquelle mit über 60°, bevorzugterweise mit etwa 100° zu wählen, da die Eindringtiefen meist oberflächennah im Bereich von 1 bis 4 cm sind. Dadurch ergibt sich eine feine Fokussierung sowie eine relativ große Einkopplfläche bei geringer Eindringtiefe.

Versuche haben ergeben, daß Energie dichten von 0,5 mJ/mm² am Behandlungsort vorteilhaft sind. Die Spitzendrücke liegen zweckmäßig bei 60 MPa.

Besonders geeignet ist eine piezoelektrische Druckimpulsquelle aufgrund der feinen Dosierbarkeit der Energie dichten und Drücke. Es lassen sich aber auch andere Druckimpulsquellen, beispielsweise elektromagnetische, elektrohydraulische oder magnetostruktive Systeme einsetzen.

Zur Behandlung von peripheren Gefäßen ist es vorteilhaft, wenn auf einer elastischen Koppelmembran eines offenen Gehäuses der Stoßwellenquelle eine Hydrogelscheibe oder ein Wasserkissen angeordnet ist.

Die Erfindung wird anhand von in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispielen näher beschrieben. Es zeigen:

Fig. 1 die erfindungsgemäße Vorrichtung in schematischer Darstellung über einem zu therapierenden Thrombus mit Zugabe von Antikoagulantien und Lysemitteln über eine Kanüle,

Fig. 2 die Vorrichtung aus Fig. 1, jedoch anstelle einer Kanüle mit einem Katheter,

Fig. 3 das Aufreißen der oberen Thrombushälfte durch die Stoßwellenfront und

Fig. 4 eine Vorrichtung gemäß Fig. 1 mit auf einer elastischen Koppelmembran eines offenen Gehäuses der Stoßwellenquelle angeordneten Hydrogelscheibe.

In den Fig. 1 und 4 ist eine piezoelektrische Druckim-

pulsquelle 1 dargestellt. In einer kugelkalottenförmigen Metallschale 2 sind Piezoelemente mosaikartig als selbst fokussierender geometrischer Aufbau mit dem Fokus 4 angeordnet. Der Piezowandler ist mit einem isolierenden Kunststoffgehäuse 3 umgeben, wobei die Gehäuseform in Richtung auf den Fokus 4 der Schallfeldgeometrie angepaßt ist.

Das offene Gehäuse ist mit einer elastischen Koppelmembran 5 abgeschlossen. Der Gehäuseinnenraum ist mit entgastem Wasser als Koppelmedium gefüllt. Im Zentrum ist ein Ultraschallsektorscanner 6 drehbar und höhenverstellbar angeordnet, der zum Orten der Thromben dient.

Der eingesetzte Ortungsscanner 6 ist in vorteilhafter Weise ein sogenannter Nahbereichsscanner und arbeitet mit einer Frequenz von 7,5 MHz. Bevorzugt sollten Ultraschallscanner und Ultraschallgerät dopplerrichtungs-fähig sein, und zwar als Farbdopplersystem, damit eine Überwachung von Blutflußgeschwindigkeit während bzw. vor oder nach der Therapie möglich ist. Weiterhin repräsentiert eine in an sich bekannter Weise auf dem Ultraschallmonitor elektronisch eingeblendete Zielmarke bei diesem Ortungssystem den Therapie- bzw. Stoßwellenfokus.

Über einen Wasseranschluß 7 kann durch Zu- oder Abführen von Wasser die Auswölbung der elastischen Koppelmembran 5 zur Anpassung an das Therapiefeld gesteuert werden. Für oberflächennahe Behandlungszonen wird zusätzlich eine Hydrogelscheibe 8 oder, anstelle der Hydrogelscheibe 8, ein Wasserkissen zwischen der Körperoberfläche des Patienten und der elastischen Koppelmembran 5 angeordnet. Die Hydrogelscheibe 8 ist in Fig. 4 dargestellt.

Die elastische Koppelmembran 5 wird somit gemäß Fig. 1 mit einem Koppelgel luftfrei an einem zu therapierenden Körperteil, beispielsweise an einen Oberschenkel 9, angekoppelt. In den Fig. 1 bis 4 ist die Therapie eines Thrombus 10 in der Vena saphena 14 angedeutet. Nach Ankopplung der Druckimpulsquelle 1 an den Oberschenkel 9 wird der Fokus 4 der Druckimpulsquelle 1 mittels Ultraschallortung auf den Thrombus 10 gebracht. Die Lysemedikamente werden intravenös zugeführt, beispielsweise gemäß Fig. 1 mittels einer Kanüle 11 oder nach Fig. 2 mittels eines Katheters 12. Ein Vorratsbehälter 13 für das Lysepräparat und Antikoagulantien ist in den Fig. 1 und 2 schematisch angedeutet. Wie bereits erwähnt, ist auch eine orale Zuführung der Antikoagulantien und des Lysepräparates möglich.

In der klinischen Routine werden intravenös, systemisch oder lokal Thrombolytika angewandt, um intravasale Thromben und Embolien durch Anströmung von außen und Reaktion mit körpereigenem freien oder an den Thrombus gebundenem Plasminogen aufzulösen. Parallel werden gerinnungs- und thrombozytenhemmende Stoffe angewandt.

Die zum Lysepräparat zusätzlich applizierten Druckimpulse der Druckimpulsquelle 1 reißen den Fibrinverband auf. Das Lysepräparat dringt in den Thrombus ein, und die Angriffsfläche erhöht sich um ein Vielfaches. Ein weiterer positiver Effekt ist die ständige mechanische Bewegung des Thrombus aufgrund der auf ihn einwirkenden Schallenergie, was die Wirksamkeit des Lysepräparates steigert und zusätzlich die thrombolytische Eigenschaft der Gefäßwandzellen stimuliert.

Fig. 3 zeigt das Aufreißen der oberen Thrombushälfte durch die Stoßwellenfront. Durch Abscannen des gesamten Thrombus mit dem Stoßwellenfokus, vorwiegend in Längsrichtung, wird ein komplettes Aufreißen

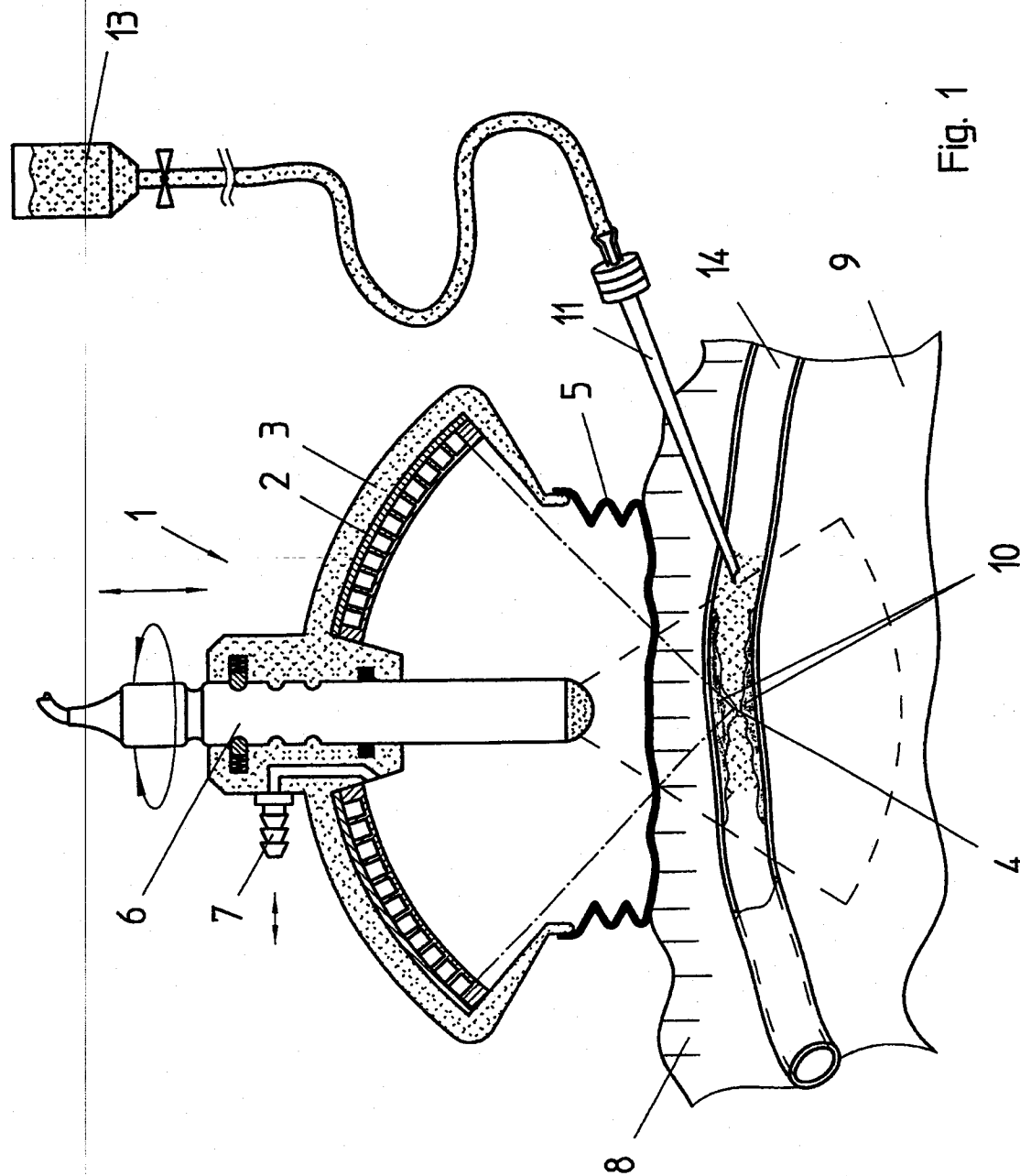
erreicht, wie in der unteren Thrombushälfte dargestellt. Antikoagulantien und Lysepräparat können dann über die Risse in den Thrombus eindringen, wie es durch die Pfeile angedeutet ist.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zum Auflösen von Thromben durch enteral oder parenteral verabreichte Antikoagulantien, Plättchenhemmstoffe und Lysepräparate und durch extrakorporal von einer Schallquelle (1) erzeugte und auf den Behandlungsort fokussierte Druckimpulse, mit einem Ultraschall-Ortungsscanner (6), dadurch gekennzeichnet, daß die Schallquelle eine derart ausgelegte Stoßwellenquelle (1) ist, daß am Behandlungsort die Schallenergiedichten in der Größenordnung von 0,03 bis 0,9 mJ/mm² und die Spitzendrücke der Stoßwelle in der Größenordnung von 20 bis 100 MPa liegen.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Pulsfrequenz der Stoßwellen 1 bis 4 Hz beträgt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Pulsfrequenz der Stoßwellen 1,5 Hz beträgt.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Aperturwinkel der Stoßwellenquelle (1) über 60° liegt.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Aperturwinkel der Stoßwellenquelle (1) 100° beträgt.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Energiedichte der Druckimpulsquelle (1) 0,5 mJ/mm² beträgt.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Spitzendruck bei 60 MPa liegt.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Stoßwellenquelle (1) eine piezoelektrische Druckimpulsquelle ist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf einer elastischen Koppelmembran (5) eines offenen Gehäuses (3) der Stoßwellenquelle (1) eine Hydrogelscheibe (8) angeordnet ist.
10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf einer elastischen Koppelmembran (5) eines offenen Gehäuses (3) der Stoßwellenquelle (1) ein Wasserkissen angeordnet ist.
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der Ultraschallortungsscanner (6) ein Nahbereichsultraschallortungsscanner ist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Ultraschallortungsscanner (6) Ultraschall-dopplerfunktion aufweist.
13. Vorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Ultraschallortungsscanner (6) ein Farbdopplerscanner ist.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -



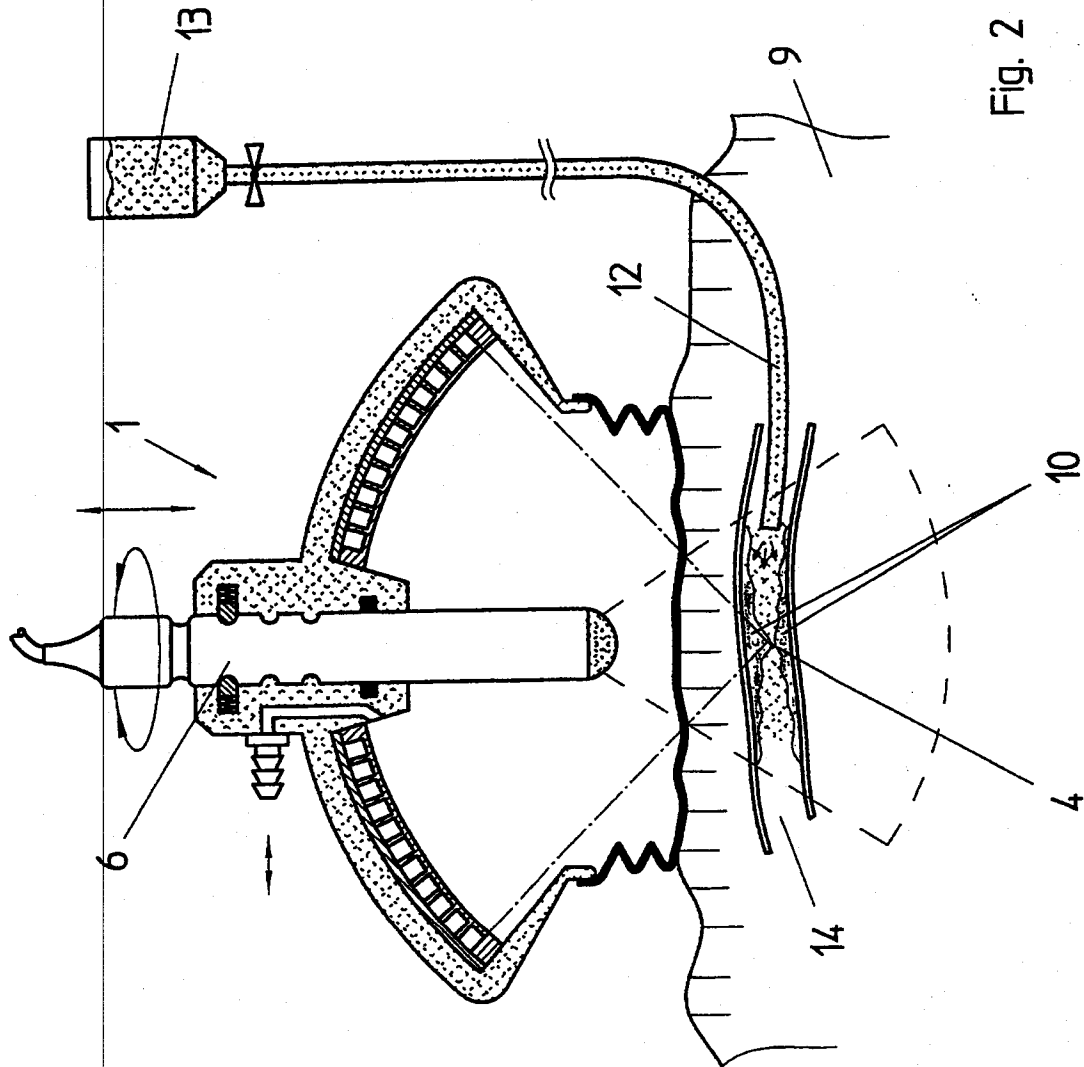


Fig. 2

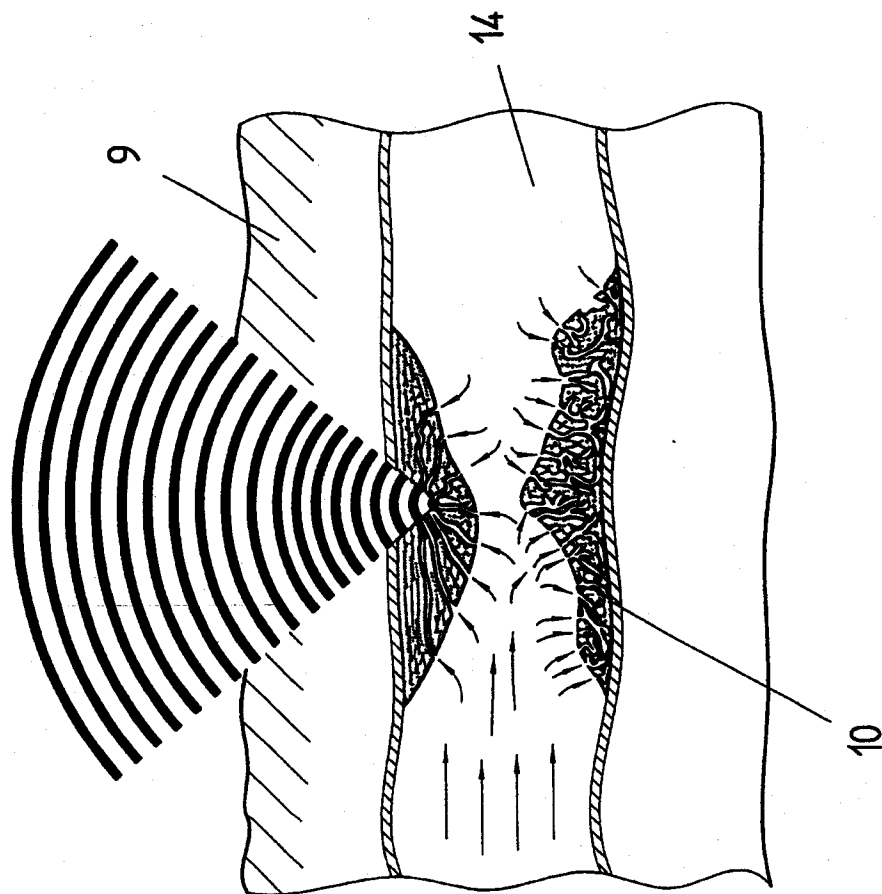


Fig. 3

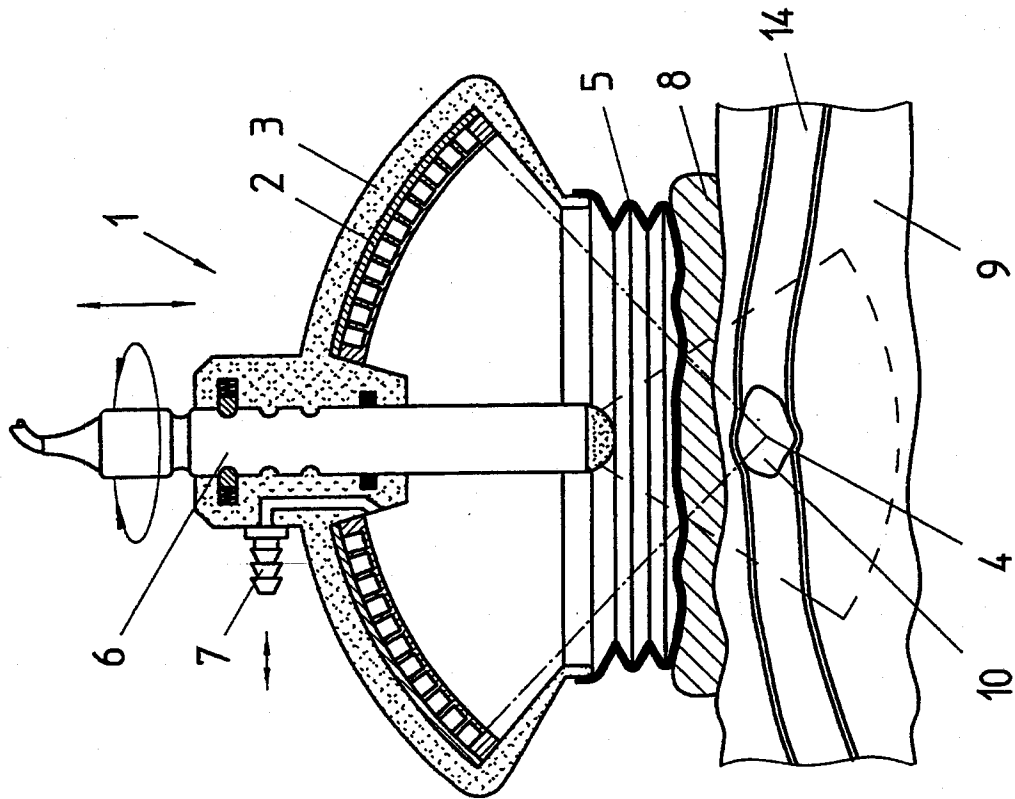


Fig. 4